Die Strahlenbehandlung
der
Carcinom-Knochenmetastasen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
Der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert-Ludwig-Universität
Freiburg im Breisgau
vorgelegt
von

Otfried Roth
aus Pforzheim

1933
Buchdruckerei Karl Henn, Freiburg im Breisgau

Meinen lieben Eltern!

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg im Breisgau.

Dekan:
Prof. Dr. von Möllendorff.

Referent:
Prof. Dr. Rehn.

Die Strahlenbehandlung der Carcinom-Knochenmetastasen.

Das Auftreten metastatischer Knochengeschwülste gilt im allgemeinen als Zeichen einer ungünstigen Prognose und eines der undankbarsten Gebiete der Röntgentherapie und der medizinischen Therapie überhaupt. Verbindet man damit zunächst doch unwillkürlich die Vorstellung, dass der Tumor das Stadium der lokalen Erkrankung überschritten hat und die mit der Blutbahn fortgeschwemmten Geschwulstzellen, infolge von Haus aus bestehender Eignung oder Aufhebung der bisherigen Immunität bezw. Abwehrkräfte die Möglichkeit weiterer deletärer Ansiedlung finden.

Es hat sich aber gezeigt, dass die metastatischen Knochengeschwülste, ohne Rücksicht auf ihre Herkunft und Lokalisation, durchweg viel strahlenempfindlicher sind, als primäre maligne Knochengeschwülste, d. h. praktisch genommen Knochensarkome, da primäre Knochencarcinome nicht in Betracht kommen (Borak).

Warum die einen Carcinome metastasieren, die andern nicht, warum manchmal gerade bestimmte Gewebe bevorzugt werden, andere verschont bleiben, die Lösung dieser Fragen, so eindrucksvoll sie sich in jedem Falle von neuem aufdrängen, liegt nach wie vor in völligem Dunkel. So unbefriedigend ein fast rein empirisches Arbeiten in wissenschaftlicher Hinsicht ist, so bleibt uns doch vielfach kein anderer Weg, um unseren Kranken zu helfen. Für den Kranken und den Arzt wichtiger als die theoretische Erklärung ist doch wohl zunächst der praktische Erfolg. Und dieser ist um so erfreulicher, je aussichtsloser ein

Leiden von vorneherein aussah, und darum ist es wohl berechtigt, auch von einer nur kleinen Anzahl solcher Erfolge Kenntnis zu nehmen, die uns beim Überblicken fast der gesamten Weltliteratur zugänglich sind. (Beck).

Die Carcinom-Knochenmetastasen der Wirbelsäule sind für die operative Behandlung ein sehr undankbares Feld und prognostisch völlig aussichtslos. Man hat deshalb nach jedem Mittel der Therapie, das auch nur den Anschein einer Besserung erweckte, gegriffen und glaubt vor allem in den Röntgenstrahlen das gefunden zu haben, was zu mindest eine Besserung der Symptome und Arbeitsfähigkeit der Patienten, wenn auch nur für einige Jahre gewährleistet.

Früher sah man als einzige Möglichkeit der Behandlung der Carcinom-Knochenmetastasen die Betäubung, das Morphium, während heute an dessen Stelle die Röntgentherapie treten muss, die aus einem sonst praktisch völlig unbeeinflussbaren Leiden ein therapeutisch beeinflussbares macht.

Bei dem Bestrahlungseffekt spielt die Beschaffenheit der Herde eine entscheidende Rolle. Man unterscheidet osteoplastische und osteolytische Metastasen. Schmerzstillung lässt sich bei beiden, Rückbildung nur bei den letzteren erzielen. Metastasen, welche die Grenze der Knochen überschreiten, und Tumorbildend die Haut vorwölben, wie dies am häufigsten im Bereich des Sternums und der Clavicula vorkommt, lassen sich immer nur parziell zur Rückbildung bringen. Intraossale Metastasen, wie sie in der Mehrzahl der Fälle vorkommen, können demgegenüber vollständig bis zur anatomischen Ausheilung gebracht werden. Eine Abhängigkeit vom Organsitz des Primärtumors scheint nicht zu bestehen. Weniger für den direkten Bestrahlungseffekt, um so mehr aber für den Verlauf der Erkrankung ist dagegen der Umstand

von Bedeutung, ob noch ein Primärtumor vorhanden ist oder nicht, da dann die Metastasierung rascher erfolgen kann. (Borak).

Das Mammacarcinom spielt, unter den Gesichtspunkten der absoluten Häufigkeit betrachtet, bei den Carcinom-Knochenmetastasen die grösste Rolle, etwa 70% aller Fälle. Da die Mammacarcinome fast immer operiert werden und in den allermeisten Fällen osteolytische Metastasen setzen, die zumeist intraossal lokalisiert bleiben, sind bei ihm und somit bei der Mehrzahl der an Mammacarcinom leidenden Fälle mehrere derjenigen Momente vereinigt, die in prognostischer Hinsicht als besonders wichtig und günstig für die Strahlentherapie erkannt werden. Zwei bis dreijährige Beschwerdefreiheit ist daher bei diesen Fällen keine Seltenheit. In einem von Holzknecht beobachteten Falle hielt der Behandlungseffekt, wenn auch mit Unterbrechungen, fast 6 Jahre an.

Die Carcinom-Knochenmetastasen sind, wie unten näher zu erörtern sein wird, biologisch debile Neubildungen, sie können sich in Organen, die mit einem Epithel ausgekleidet sind und demgemäss Ausgangspunkt von Primärcarcinomen werden können, nicht halten, offenbar, weil diese Organe mit entsprechenden Abwehrkräften ausgestattet sind. Sie können sich besonders im Knochensystem durchsetzen, welches von Epithelgewebe frei, niemals Ausgangspunkt eines primären Carcinoms sein kann, und daher auch über keine Abwehrkräfte gegen diese Eindringlinge verfügt. Als biologisch debile, sich in einem biologisch fremden Milieu entwickelnde Tumoren, sind daher die Carcinom-Knochenmetastasen auch strahlenempfindlicher, als sonstige Metastasen und als die meisten primären (von Schleimhäuten und anderen Gewebsarten) ausgehenden Muttergeschwülsten, aus denen sie sich entwickeln. (Borak). So ist

also die Strahlenempfindlichkeit der Carcinom-Knochenmetastasen keine zufällige, sondern in biologischen Verhältnissen wohl begründete; ihr Verhalten gegenüber den Röntgenstrahlen erweist sich nur als ein feiner Indikator für ihren eigenartigen biologischen Charakter überhaupt. Leider sind in der einschlägigen Literatur über die Höhe der Dosierung keine näheren Angaben zu finden.

Die metastatischen Knochengeschwülste gehören demnach anscheinend zu den strahlenempfindlichsten malignen Geschwülsten, die es überhaupt gibt. Für die Erklärung dieser relativ hohen Strahlenempfindlichkeit metastatischer Knochentumoren dürften folgende, schon oben angedeutete Momente in Betracht kommen, die nochmals hervorgehoben werden sollen. Ein auf hämatogenem Wege eingedrungenes Geschwulstgewebe scheint (vielleicht nur in der ersten Zeit seines Bestehens) eine biologisch etwas labilere Struktur zu besitzen, als ein autochton in dem Organ entstandener Tumor. In der biologischen Fremdheit des Milieus dürfte nun eine biologische Debilität und Labilität der metastatischen Knochencarcinome begründet sein. Es ist wohl allgemein bekannt, dass zwischen der biologischen Labilität eines Gewebes und seiner Strahlenempfindlichkeit eine direkte Beziehung besteht und dass die günstigen Strahlenwirkungen nur eine Verstärkung und Beschleunigung spontaner Heilungsvorgänge darstellen. (Borak).

Kitain sagt allgemein, dass die Häufigkeit der Metastasen in enger Beziehung steht zu dem histologischen Bau und der örtlichen Ausbreitung des Primärtumors. Je mächtiger sich dieser entwickelt, um so beschränkter pflegt im allgemeinen die Metastasenbildung zu sein.

Osteoklastische Carcinommetastasen sind nach Kitain Prozesse, bei denen das Knochengewebe

rarifiziert, wodurch abnorme Biegsamkeit und Brüchigkeit bewirkt und ein der Osteomalacie klinisch ähnliches Bild erzeugt werden kann.

Bei osteoplastischen Carcinommetastasen kommt es nach von Recklinghausen neben reichlicher Bildung von osteoidem Gewebe zur Verkalkung bezw. zur Verknöcherung mit verschieden langer Latenzzeit.

Das Entstehen der Carcinom-Knochenmetastasen ist nach Ansicht der Autoren durch verschiedene Ursachen bedingt. Axhausen fand die ersten Ansiedlungen der Krebszellen in den venösen Kapillaren des Knochenmarks und glaubte in den engen Kapillaren ein mechanisches Hindernis für den Weitertransport der Krebszellen gefunden zu haben.

Nach Götsch ist die Knochenneubildung in der Carcinommetastase durch chemische Reize bedingt, die durch die Krebsinvasion hervorgerufen werden.

Braun, Fischer-Defoy, von Recklinghausen u. a. sehen eine entzündliche Hyperämie als Ursache der Knochenneubildung an.

Nach Assmann ruft die Nekrose selbst die Knochenneubildung hervor, wobei die bindegewebige Vernarbung die Vorstufe der knöchernen ist.

Kaufmann betrachtet den Knochenabbau nach Art der osteomalazischen Destruktion, sodass im osteoplastischen Carcinom der Abbau in Form der Osteomalazie stattfinden würde. Beim Knochenanbau wirken die Carcinomzellen selbst als Knochenbildner, also eine direkte Ossifikation des Carcinoms.

Askanazy betont, dass in der Knochenanbildung noch manche Einzelheit zu klären ist. Vor allem müsste genauestens die osteoplastische Funktion der Carcinomzellen untersucht werden, die den direkten Übergang von epithelialem Geschwulstgewebe in morphologisch normales Knochengewebe bedeuten würde. Man unterscheidet nach Askanazy vier

Stadien bei den Carcinom-Knochenmetastasen, die konzentrisch zu dem eigentlichen Herd angeordnet sind:

1. Zone der unveränderten Nekrose.
2. Zone des hineingewucherten Bindegewebes.
3. Zone der Knochenneubildung.
4. Zone der carcinomatösen Wucherung.

Es wird für den Knochenanbau vor allem die Wichtigkeit des Bindegewebsstromas hervorgehoben, das durch einen, von den Carcinomzellen ausgehenden Reiz zur direkten Verknöcherung angeregt wird, sodass bei osteoplastischer Carcinose, ohne vorangegangenen Abbau, reichlichste Knochenneubildung stattfindet.

Axhausen sah als charakteristisch beim osteoplastischen Carcinom die fast unmittelbare Verkalkung des angebildeten Knochengewebes an. Es ist ein halisteretischer Knochenabbau (Entkalkung der Knochen) festzustellen. Das vorhandene Knochengewebe stellt jedoch einzig und allein neugebildeten, noch nicht verkalkten Knochen dar. Die Aufzehrung der Knochenwandung ist nicht abhängig von den eindringenden Carcinomzellen, sondern von den einkernigen Osteoklasten als Abkömmlingen des bindegewebigen Anteils des Carcinoms. Noch einmal sei also betont, dass das neugebildete Knochengewebe seinen Ursprung ausschliesslich in dem bindegewebigen Anteil des Carcinoms hat.

Zusammenfassend kann man über die histologischen Untersuchungen etwa folgendes sagen:

1. Nur in seltenen Fällen handelt es sich bei den Knochenveränderungen der osteoplastischen Carcinose um einen reinen Knochenanbau. Weitaus häufiger findet ein wirklicher Knochenumbau statt, auf dem Wege der wechselnden Resorption und Apposition.

2. Die eigentliche Ursache dieser Knochenveränderungen und ganz besonders des massenhaften Knochenanbaues konnte weder in einer zyanotischen Hyperämie (von Recklinghausen), noch in entzündlichen Veränderungen des Knochenmarks (Lenzinger, Courvoisier, Kaufmann), noch in dem Vorhandensein primärer Knochennekrosen (Askanazy, Assmann) gefunden werden. Nach Axhausen muss die von von Recklinghausen angeführte chemische Ursache, die von den Carcinomzellen ausgeht, in den Vordergrund gerückt werden. Diese Reize veranlassen den bindegewebigen Anteil des Carcinoms zur Verknöcherung.

3. Der Knochenabbau erfolgt weder durch halisteretische Einschmelzung (von Recklinghausen) noch durch direkte zerstörende Einwirkung der Carcinomzellen (Wolff, Götsch), noch innerhalb der Nekrose durch direkte Subtitution des toten Knochengewebes durch lebendes (Askanazy), noch auch endlich durch lamelläre Abspaltung (von Muralt, Ernst).

Der Abbau erfolgt ausschliesslich in der Form der lakunären Resorption, und die Osteoklasten werden von dem bindegewebigen Anteil des Carcinoms geliefert. Doch zeichnen sich die Lakunen durch Kleinheit und Flachheit aus, und auch die Osteoklasten zeigen auffällig kleine Form und wenig Kerne (5—2). In einem bestimmten Stadium der Resorption treten neben vereinzelten drei- und zweikernigen Osteoklasten fast ausschliesslich einkernige Zellen auf, die sich als Abkömmlinge des Bindegewebes erkennen lassen und die, in entsprechenden Lakunen liegen, osteoklastische Funktionen besitzen.

4. Die Quelle des Knochenanbaues liegt ausschliesslich im vorhandenen Bindegewebe, das teils auf metaplastischem teils auf neoplastischem Wege

in Knochengewebe übergeht. Der Annahme, dass die Carcinomzellen selber als Osteoplasten funktionieren und Knochen produzieren (Wolf, Courvoisier, Kaufmann) ist zu widersprechen. Nirgends fanden sich für eine solche Auffassung die unbedingt notwendig beweisenden Befunde. Die vorhandenen Bilder sprachen im Gegenteil gegen eine solche Auffassung.

5. Das im osteoplastischen Carcinom vorhandene kalklose Knochengewebe stellt ausschliesslich neugebildetes, noch nicht verkalktes Knochengewebe dar. Wie überall, wird auch im osteoplastischen Carcinom das Knochengewebe kalklos angebildet, die Verkalkung erfolgt in der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Fälle (Axhausen), wie in der Norm, fast unmittelbar nach der Anbildung. Nur in wenigen Fällen fand eine gewisse, wenn auch nicht erhebliche Verzögerung der Kalkablagerung statt. Im allgemeinen ist trotz der massenhaften Anbildung die rasche Verkalkung der charakteristische Befund im osteoplastischen Carcinom.

Schmorl macht darauf aufmerksam, dass ein, jedoch nicht unbedingt sicheres, Kriterium für die Anwesenheit von Carcinomzellen im Knochenmark kleine, tiefrote Flecken im Fettmark darstellen. Die Frage der häufigen Metastasen in den Knochen sieht Schmorl als unbeantwortet an, jedoch glaubt auch er, dass die Krebszellen im Knochenmark irgendwie günstigere Entwicklungsbedingungen finden. Schmor sucht die Knochenneubildung in einem von den Krebszellen ausgehenden Reiz und in einer gewissen Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit der Carcinomzelle. Schmorl beschreibt einen Fall von primärem Prostatacarcinom, das zu ausgedehnter Metastasierung ins Skelett geführt hatte, daneben fand sich eine sarkomatöse Geschwulst fast ausschliesslich wieder im Skelett, und zwar auf das

Innigste mit den Krebsmetastasen vergesellschaftet. Die im Knochenmark zur Ansiedlung gekommenen Krebszellen haben das osteogene Gewebe nicht zu einer einfachen, sondern zu einer blastomatösen Wucherung angeregt, die sich unter dem Bilde einer diffusen Osteochondrosarkomatose zeigt. Ausserdem teilt Schmorl noch zwei Fälle mit, bei denen er in den Carcinommetastasen Sarkomgewebe fand. Es kommt also beim Carcinom zu einer sarkomatösen Degeneration des Stromas, wobei die sarkomatöse Komponente bei längerem Bestehen das Übergewicht erhält.

Röntgenologisch sind die osteoklastischen Metastasen durch Zerstörung des Aufbaues des Bälkchenwerks charakterisiert, die osteoplastischen jedoch durch verkalkende oder knochenneubildende Prozesse. Sehr oft sind aber die osteoklastischen und osteoplastischen Vorgänge nebeneinander. Häufige Folgen von Geschwulstmetastasen sind ausgedehnte Nekrosen und Blutungen im Wirbelkörpermark, die im pathologischen Präparat sehr den Zuständen bei infektiösen Wirbelmarkmekrosen ähneln (Schmorl).

Klinisch macht sich der Bestrahlungseffekt bei Carcinom-Knochenmetastasen im allgemeinen überraschend schnell geltend, und zwar äussert er sich zuerst an dem hervorstehendsten Symptom, im Nachlassen oder vollständigen Schwinden der Schmerzen, was durch Verminderung des Druckes, welchen die Geschwulstmassen auf das Periost ausüben, zustande kommen dürfte. In weiterer Folge schwinden die durch die Schmerzen sekundär bedingten Symptome, also insbesondere die Einschränkung der Beweglichkeit und die konsekutive Muskelatrophie. Da sich die beschwerlichsten Symptome sehr rasch, oft schon innerhalb von Tagen bessern, erleben wir bei der Bestrahlung von Knochenmetastasen klinische Effekte, wie sie uns derart eindrucksvoll kaum bei anderen

Krankheiten und insbesondere nur bei wenigen röntgenbestrahlten Geschwülsten beschieden sind. Ausser den Schmerzen und den durch sie sekundär bedingten Symptomen erfahren die, je nach der Lokalisation der Metastase, wechselnden Symptome anderer Art, wie Paresen und Sensibilitätsstörungen, eine Besserung, die langssmer eintritt als die Schmerzbeeinflussung, aber ebenfalls sehr weitgehend sein kann (Borak). Neben den lokalen Symptomen bessert sich unter dem Einfluss der Behandlung allmählich auch das Allgemeinbefinden. Der Appetit nimmt zu nach dem Nachlassen der Schmerzen, das Körpergewicht steigt, die Arbeitsfähigkeit kehrt wieder und der häufig schon vollständig verloren geglaubte Mensch wird seinem Wirkungskreise zurückgegeben.

Noch eindrucksvoller sind jedoch die morphologischen Veränderungen, die sich in den bestrahlten Geschwülsten röntgenologisch feststellen lassen. Diese Veränderungen treten viel später ein, als sich die Strahleneffekte klinisch bemerkbar machen. Vor sechs Wochen kann man im Röntgenbild noch kaum erhebliche Veränderungen feststellen, mitunter vergehen aber auch zwei und noch viel mehr Monate, bis auffallende Unterschiede zutage treten (Borak). Röntgenologisch zeigen sich die eintretenden Veränderungen allgemein durch Zunahme des Kalkgehaltes in den vorher mehr oder weniger vollständig entkalkten Herden. Im einzelnen lassen sich diese Veränderungen folgendermassen schildern: Handelt es sich um zirkumskripte Aufhellungen, die sich unscharf gegen die Umgebung abgrenzen, so sieht man, wie die Grenzen an Schärfe gewinnen, wie die Ränder zunehmend kalkdichter werden und der Aufhellungsherd sich von der Peripherie immer mehr verkleinert. Grössere Herde gewinnen auf diese Weise mitunter das Aussehen scharf umrissener cystenartiger Ge-

bilde, welche dann von kalkhaltigen Bälkchen durchzogen werden, bis der ganze Herd sich mehr oder weniger vollständig mit neugebildetem Knochengewebe ausfüllt, sodass im besten Falle eine vollständige Restitutio ad integrum oder nur eine minimale Knochenatrophie zurückbleibt. Häufig sieht man in der Umgebung der früher entkalkten Zone Zeichen von Überregeneration in Form von arthritischen Zacken, Periost und Sehnenverkalkungen oder auch Callusbildungen (Borak). Nicht in jedem Falle lassen sich röntgenologisch Regenerationsvorgänge der geschilderten Art feststellen. Die Knochenmetastase ist dann wohl statt durch kalkhaltiges Knochengewebe nur durch Bindegewebe bezw. osteoides Gewebe ersetzt. Die Grundbedingung der Knochenregeneration bildet auch hier die Intaktheit des osteopoetischen Systems: Periost und Endost.

Wenn man die Frage aufwirft, welches die eigentliche Ursache des, wenn auch nur zeitlich begrenzten, Kalkansatzes nach Röntgenbestrahlung der Carcinom-Knochenmetastasen ist, so darf man nach den heutigen Anschauungen annehmen, dass eine nervöse Komponente eine sehr bedeutungsvolle Rolle in diesem Prozess spielt. Von dem röntgenbestrahlten Gewebe wird wohl ein Reiz ausgelöst, der über vielleicht nervöse Bahnen reflektorisch die Kalkanlagerung bedingt. Wie sich diese Dinge nun in Wirklichkeit im einzelnen abspielen, lässt sich eben nur vermuten, jedoch noch nicht irgendwie näher fassen. Auch ist die Frage vollkommen ungeklärt, warum später die Kalkherde sich wieder aufhellen, vielleicht werden sie durch osteopoetische Elemente ersetzt, vielleicht entfaltet auch die Carcinommetastase erneut ihre Wirkung und ist nun, wie unten näher zu betrachten sein wird, strahlenrefraktär.

Bei der Beschäftigung mit der Röntgentherapie metastatischer Geschwülste kommt man zur Aufstellung des Begriffes eines Metastasenrezidivs. Eine Metastase verhält sich nicht anders als ein Primärtumor, d. h. sie kann eben auch metastasieren. Tritt jedoch ein Rezidiv auf, so wird dadurch ausserordentlich die Prognose getrübt, da die Rezidive nach Bestrahlungen fast vollkommen strahlenrefraktär sind. Die Röntgentherapie metastatischer Knochengeschwülste ist zuletzt durch das Auftreten weiterer Metastasen in Frage gestellt.

Unter den von Borak beobachteten 15 Fällen von Carcinom-Knochenmetastasen gab es keinen einzigen, bei dem neben den Knochenmetastasen eine Metastase in irgend einem Innenorgan aufgetreten wäre. Es ist sehr wahrscheinlich, dass es sich hierbei um keinen Zufall handelt, sondern, dass hier eine anatomisch bezw. biologisch begründete Gesetzmässigkeit vorliegt, welche vielleicht nur manchmal im Endstadium durchbrochen wird. Hierfür spricht vor allem u. a., dass Carcinom-Knochenmetastasen jahrelang völlig solitär bleiben können.

Der ersten Bestrahlungsserie werden 90—100% HED. als Herddosis zu Grunde gelegt, bei einem Abstand von etwa 30 cm und unter 0,5 Kupfer-Filterung. Metastasen in oberflächlich gelegenen Knochen werden von einem, in tieferen von zwei und mehr Feldern bestrahlt. Regelmässige Nachbestrahlungen, auch nach Eintritt völliger klinischer Beschwerdefreiheit, scheinen jedoch unerlässlich zu sein, denn nur auf diese Weise können wir die strahlenrefraktären Rezidive vermeiden.

Kingreen beschreibt acht röntgenologisch festgestellte Wirbelsäulenmetastasen nach operiertem Mammacarcinom, die sämtliche einer intensiven Röntgenbestrahlung unterzogen wurden. Durch die

Bestrahlungen konnten den Patientinnen vorübergehen, gelegentlich auch für längere Zeit, die lästigen lanzinierenden Schmerzen genommen werden. Niemals wurde eine Ausheilung des Prozesses erreicht. Von den 8 Patientinnen erkrankten fünf an multiplen Metastasen der Leber und der Pleura $^1/_2$—$^3/_4$ Jahr nach Auftreten der Wirbelsäulenmetastasen. Alle sind gestorben. Bei drei Patientinnen, von denen eine seit einem Jahr in Behandlung steht, ist immer etwa sechs — acht Wochen nach der Bestrahlung eine relativ schmerzfreie Periode zu beobachten, obwohl der Prosess am Knochen weiterschreitet.

Béclère hat einen Fall veröffentlicht, bei dem ein Sarkom eine völlige Zerstörung des Kreuzbeins herbeigeführt hatte. Nach der Röntgenbestrahlung traten wieder fast normale Konturen des Kreuzbeines auf dem Röntgenbild auf, auf dem vorher eine kaum zu erkennende, vollkommen verwaschene Knochenstruktur gefunden wurde. Bemerkenswert sind die Vorgänge der Knochenzerstörung und Knochenneubildung auf dem Röntgenbild vor und nach der Bestrahlung auch hier. Sie erinnern an die Knochenregeneration. die wir vom Periost aus auftreten sehen können, wenn wir subperiostal einen Knochen entfernt haben. Man kann wohl in diesem Falle darauf schliessen, dass das Periost, wenigstens zum grössten Teil, durch die Geschwulstbildung verschont geblieben ist. Vorteilhafter kann man sich wohl kaum die Abheilung eines den Wirbelkörper zerstörenden Prozesses denken. Scheint auch die Prognose der Wirbelsäulencarcinome eine trostlose zu sein, so soll man doch — nach Béclère — eine intensive Röntgenbestrahlung niemals unversucht lassen. Bei den Carcinommetastasen wird sie dem Kranken vorübergehend Erleichterung bringen und palliative Operationen (extra- und intradurale Nervendurchtrennung) ersetzen können. Das

Primärcarcinom der Wirbelsäule soll radikal operiert und nachbestrahlt werden. Gelingt die Radikaloperation nicht, so kann man wohl doch durch Röntgenbestrahlung auf eine Ausheilung des Prozesses hoffen.

Holzweissig bejaht mit aller Entschiedenheit den Wert der Röntgentherapie für die Behandlung der Carcinom-Knochenmetastasen. Er verlangt die volle Carcinomdosis möglichst auf den Herd der Erkrankung zu applizieren und ausserdem möglichst weitgehende Schonung des Geschwulstbettes und des Gesamtorganismus. Auch er beschreibt einen Fall von Wirbelmetastase des ersten Brustwirbelkörpers nach Mammaamputation wegen Carcinom. Vor mehreren Jahren wurde die Patientin mit einer kompletten sensiblen und motorischen Lähmung der unteren Extremitäten ins Krankenhaus eingeliefert. Es bestand Incontinentia alvi et urinae, starke Neuralgien in den oberen Extremitäten. Acht Wochen nach Abschluss der Röntgenbehandlung waren alle Lähmungen vollkommen zurückgegangen. Die Patientin konnte nur auf einen Stock gestützt wieder gehen, jedoch erlag sie rasch einem halben Jahr später aufgetretenem Rezidiv.

Pfahler berichtet von einigen Fällen, in denen Ausheilung der lokalen Knochensymptome und wesentliche Besserung des Allgemeinzustandes für mehrere Jahre erzielt wurde.

Garnier beschreibt einen Fall nach Radikaloperation wegen Mammacarcinom bei einer 44jährigen Frau. Es trat eine Spontanfraktur des rechten Oberschenkels auf und ausserdem Sprach- und Kaustörungen. Röntgenologisch waren in allen Knochen Metastasen zu sehen. Im weiteren Verlauf kamen noch verschiedene Spontanfrakturen hinzu, bis vor Einsetzen einer Bestrahlungsbehandlung der Exitus an Cachexie eintrat.

Simpson beschreibt einen Fall von Frühstadium von Knochenmetastasen nach Prostatacarcinom, die ohne Veränderung klinisch, röntgenologisch und makroskopisch der Wirbelsäule einherging. Mikroskopisch diffuse Carcinose des Knochenmarks ohne Knochenzerstörung oder Knochenneubildung. Es gibt wohl demnach ausser der osteoplastischen und osteolytischen noch eine dritte Form von Carcinom-Knochenmetastasen, die sich nur im Knochenmark ausbreiten und die Knochensubstanz selbst intakt lässt.

Jacobs sah bei einer 29 jährigen, zwei Jahre nach der Radikaloperation wegen Mammacarcinom, Metastasen in der Lendenwirbelsäule, den Darmbeinschaufeln, dem os sacrum und den Lungen. Nach intensivster Röntgenbestrahlung, Rückbildung der Metastasen und Zunahme der Patientin an Körpergewicht, die sich seit 2 Jahren vollsten Wohlbefindens erfreut.

Nun sollen drei von Beck veröffentlichte Fälle von Carcinom-Knochenmetastasen näher wiedergegeben werden:

1. 52 jährige Frau, Mai 1919 wegen Mammacarcinom radikal operiert, Februar 1921 Schmerzen im Rücken in der Gegend des 3.—5. Brustwirbels. Lokal an der Operationsstelle kein krankhafter Befund. Im Februar und April Bestrahlung des 3.—4. Brustwirbels von einem Rückenfeld aus mit etwa 80% HED. Die Schmerzen bessern sich. Im November kommt die Patientin wieder mit einem deutlichen Gibbus in Höhe des 7. Brustwirbels. Das Röntgenbild zeigt, dass der Wirbel vollkommen zusammengebrochen ist. Die Zwischenwirbelscheiben sind von normaler Breite, ausser der räumlichen Verschmälerung des Wirbelkörpers finden sich keine Knochenveränderungen entzündlicher oder reaktiver Art. Ein Trauma ist der Patientin nicht bekannt. Die Gegend des Gibbus ist auf Stauchung und Beklopfung stark schmerzhaft. Bestrahlung des Gibbus von zwei seitlichen Feldern mit je 90% HED, vier Wochen später von einem medianen Feld aus mit einer wenig kleineren Dosis. Juni 1922 keinerlei Schmerzen mehr, ausgezeichnete Allgemeinerholung. Juli 1929 Gibbus unverändert, keinerlei besondere Schmerzen, kann ihren Hausarbeiten voll nachkommen. An der Operationsstelle nichts

krankhaftes, auch sonst kein krankhafter Befund an den inneren Organen.

2. 33 jährige Frau, Februar 1928 wegen Mammacarcinom radikal operiert. Postoperative Nachbestrahlung. Juli 1928 lokal ausser mässig starker Felderpigmentierung o. B. Dezember 1928 seit einigen Monaten Schmerzen im Kreuz und im linken Bein. Das Röntgenbild zeigt ausgedehnte Metastasen im linken Darmbein, besonders oberhalb der Hüftgelenkpfanne. Bestrahlung der linken Beckenseite, von vorne und hinten je 90% HED. Nach vier Wochen zeigt das Röntgenbild ein Fortschreiten des Prozesses. Erneute Bestrahlung von einem seitlichen Feld aus mit 90% HED. Nach weiteren vier Wochen zeigen die Knochenherde eine deutliche Zunahme des Kalkgehaltes, auch klinisch besteht einwandfreie Besserung. Zwei Monate später plötzlich heftige Schmerzen beim Auftreten. Das Röntgenbild zeigt eine Fraktur des aufsteigenden Schambeinastes in der Gegend einer stark wallnussgrossen Knochenmetastase. Bestrahlung der Schambeingegend mit 450 R. Nach vier Wochen dieselbe Dosis. Acht Wochen nach der Fraktur so gut wie keine Veränderungen mehr an der geheilten Frakturstelle, Gehen ohne Beschwerde möglich. Nach weiteren vier Wochen zeigt das Röntgenbild nur noch eine ganz leichte unregelmässige Konturzeichnung an der Frakturstelle.

3. 33 jährige Frau, Februar 1929 wegen Mammacarcinom rechts radikal operiert. Postoperative Nachbestrahlung. Die Patientin stellt sich Mitte September zur Nachuntersuchung, bricht bei einem ungeschickten Tritt auf ebenen Boden in der Klinik zusammen. Das Röntgenbild zeigt eine Fraktur des rechten Femur im oberen Drittel. An der Frakturstelle eine stark wallnussgrosse Metastase von wabiger Beschaffenheit. Bestrahlung des Oberschenkels an der Frakturstelle mit 450 R, nach weiteren vier Wochen noch einmal je 350 R von zwei seitlichen Feldern aus. Acht Wochen nach der Fraktur ist der Knochen bereits fest, das Bein kann aktiv gehoben werden. Die Röntgenaufnahme zeigt sehr gute Callusbildung, auch deutliche Verkalkung der früheren wabigen Aufhellung.

Weitere Berichte über günstige Beeinflussung der Carcinom-Knochenmetastasen sind hauptsächlich in der ausländischen Literatur, besonders von amerikanischer Seite, bekannt geworden.

Ginsburg erzielte unter sechs Fällen drei gute Resultate durch Bestrahlung.

Proust konnte in einem Fall, in dem sich Metastasen in beiden Oberschenkeln fanden, durch Radiumbestrahlung den Zustand so weit bessern, dass der Gang des Patienten nach drei Monaten wieder vollkommen normal war.

Giles hat bei einem Fall mit Metastasen im Schädel, Sternum, Lendenwirbelsäule eine Röntgentherapie eingeleitet mit kleinen Dosen, die eine Besserung erzielte und vollkommene Arbeitsfähigkeit nach $1^1/_2$ Jahre manifestierte.

Jolly und Lemaître beschreiben einen Fall von günstigem Spätresultat der Röngenbehandlung bei einer Wirbelsäulenmetastase nach Operation eines Mammacarcinoms.

Holfelder sah auch gute Erfolge von etwa 1 Jahr Dauer und fand ebenfalls gutes Reagieren der Metastasen der Wirbelsäule auf Bestrahlung. Seine Heilungszahl war 14%.

Borak unterscheidet:

I. Gruppe mit solitären Metastasen:

Der erste Fall betrifft eine 64 jährige Frau mit einer Metastase oberhalb des linken Kniegelenkes, die zu einer pathologischen Fraktur mit starker Dislokation geführt hat. Der Primärtumor ist in der Mamma. Die Röntgenbehandlung führte innerhalb sechs Wochen zu einer vollständigen Wiederherstellung der Knochenstruktur im Bereiche des zerstörten Drittels des Femurs und Consolidierung der Fraktur.

Der zweite Fall betrifft eine Patientin mit einem Primärtumor in der Brust und Metastase im linken Humerus. Diese wurde vollständig für Jahre hinaus geheilt. Im Laufe der Jahre traten allerdings später weitere Metastasen in anderen Skeletteilen auf, woraus sich ergibt, wie wenig angezeigt die operative Behandlung der zunächst ein Jahr lang solitär gebliebenen Initialmetastase gewesen wäre.

Der dritte Fall veranschaulicht das Bestrahlungsergebnis bei einem Fall mit operiertem Schilddrüsencarcinom und Metastase in der linken Pyramidenspitze, die unter den lokalen und allgemeinen Erscheinungen eines Hirntumors auftrat. Nach der Be-

strahlung ist es zu einer Knochenregeneration gekommen. Dem Schwinden der Metastase entsprach eine Remision von anderthalbjähriger Dauer, während welcher die Patientin vollkommen arbeitsfähig war.

II. Gruppe mit multiplen Metastasen:

Der vierte Fall ist eine 34 jährige Frau mit mehreren Destruktionsherden im Bereiche der Rippen nach primärem Mammacarcinom. Das Röntgenbild zeigt Wiederherstellung der zerstörten Knochenpartien.

Der fünfte Fall betrifft eine 53 jährige Frau mit Metastasen im ersten und zweiten Lendenwirbel, die durch Röntgenbestrahlung zum Schwinden gebracht werden, worauf eine, seit nunmehr zwei Jahre anhaltende, Wiederherstellung der Beweglichkeit folgte.

Der sechste Fall ist eine 57 jährige Frau mit dissimilierter Carcinose im Bereiche des Beckens und der proximalen Drittel beider Oberschenkel ebenfalls nach einem primären Mammacarcinom. Die Röntgenbestrahlung hatte eine überraschende, lang anhaltende morphologische und funktionelle Besserung zur Folge.

III. Gruppe mit generalisierten Metastasen worunter wir solche verstehen, bei welchen der grössere Teil des Skeletts befallen ist. Selbst solche scheinbar hoffnungslosen Fälle können durch Röntgenbestrahlung für eine verhältnismässig längere Zeit gebessert werden.

Der siebente Fall ist eine 34 jährige Patientin. Vor $3^1/_2$ Jahren Radikaloperation wegen Mammacarcinom rechts. Ein halbes Jahr später traten bei ihr Schmerzen zuerst im Bereiche des Thorax, dann im Bereiche der Beine auf, welch letztere sie schliesslich gehunfähig machten. Bei der vor $2^1/_4$ Jahren vorgenommenen Röntgenuntersuchung fanden sich Metastasen im Bereiche beider Oberschenkel, des Beckens, der Wirbelsäule und sämtlicher Rippen. Ausserdem ergab die Untersuchung des Schädels zahlreichste Metastasen, ohne dass die Patientin dort zu jenem Zeitpunkt über Beschwerden geklagt hätte. Die Patientin wurde systematisch von oben bis unten bestrahlt, was allerdings acht Monate in Anspruch genommen hat, weil hierbei Rücksicht auf den Allgemeinzustand, besonders auf das immer wieder kontrlolierte Blutbild, genommen werden musste. Im Röntgenbild tritt hier der Bestrahlungseffekt sehr deutlich zu Tage, in dem die Herde stärkere und dichtere Umrandung und

Neubildung der Corticalis an vielen Stellen aufweisen. Noch imposanter stellt sich aber der gesamte klinische Erfolg dar, der in der Tatsache zum Ausdruck kommt, dass diese Patientin mit der generalisierten Carcinose nicht nur $2^1/_4$ Jahr noch am Leben, sondern vollkommen mobil ist. Sie kann stundenlang ohne wesentliche Beschwerden gehen und ist völlig arbeitsfähig. Fügt man hinzu, dass sie unter den denkbar ungünstigsten Verhältnissen lebt, so sieht man erst recht, welche ausserordentlich wirksame Massnahme eine richtig geleitete Röntgenbestrahlung darstellt.

Soweit Borak. Wenn man nun kritisch zu diesen Mitteilungen und dem folgenden in der Freiburger chirurgischen Klinik beobachteten Falle Stellung nimmt, so muss man doch unwillkürlich fragen, ob bei diesen hervorragenden Erfolgen und dieser überschwenglichen Begeisterung Borak nicht eine Fehldiagnose unterlaufen sein sollte. Denn es gibt doch unbedingt auch gutartige Prozesse am und im Knochen, die sich röntgenologisch jedoch wie ein Carcinom oder eine Carcinommetastase darstellen. Dass eine generalisierte Carcinose vollkommen, ohne fast irgendwelche Restzustände zu hinterlassen, ausheilen kann, ist wohl mehr als unwahrscheinlich, trotz einer noch so gut geleiteten Röntgentherapie. Die einzige absolute Sicherheit der Diagnostik ist in diesen Fällen doch wohl nur auf mikroskopische Wege zu erzielen. Die Röntgentherapie der Carcinom-Knochenmetastase ist in jedem Falle die Therapie der Wahl, nur muss man sich, wie oben erwähnt, darüber klar sein, dass es nur eine rein palliative Therapie sein kann.

Nun sei der Verlauf eines Falles näher geschildert, der in der Freiburger Chirurgischen Universitätsklinik in den letzten zwei Jahren beobachtet wurde:

Hilda V. 40 Jahre alt. Familienamnese o. B. Die Patientin war früher nie ernstlich krank. Im Spätjahr 1929 bemerkte sie zum ersten Mal einen harten Knoten in der linken Brust. Im Januar 1930 wurde im Krankenhaus S. die linke Brust abgetragen und die Achsellymphknoten ausgeräumt. Die Wunde verheilte

glatt. Im November 1930 traten bei der Patientin Schmerzen auf, die in beiden Schultern beginnen und den Hals hinauf ausstrahlen. Gegen den vermeintlichen Rheumatismus wurde die Patientin „bestrahlt". Unter Schwankungen in der Intensität werden die Schmerzen immer schärfer in die Halswirbelsäule lokalisiert, wobei sie stark in den Kopf ausstrahlen. Seit Juli 1931 kann die Patientin den Kopf nicht mehr bewegen. Klinisch ist kein Befund zu erheben.

Röntgenbefund vom 9. 9. 1931: Die Aufnahme der Halswirbelsäule von vorne zeigt die Querfortsätze stellenweise aufgehellt, insbesondere sind beide Querfortsätze des siebten Halswirbels und die linken Querfortsätze des sechsten Halswirbels sehr stark aufgehellt und völlig strukturlos. Kleine Aufhellungen sieht man an den Querfortsätzen des vierten und fünften Halswirbels Beide Querfortsätze des dritten Halswirbels fehlen so gut wie völlig. Bei der Aufnahme durch den geöffneten Mund sieht man auch die Querfortsätze des zweiten Halswirbels stark zerstört. Ausserdem ist der Körper des zweiten Halswirbels auffallend niedrig und flach und der Spalt zwischen zweiten und dritten Halswirbel stark verbreitert. Die Körper der übrigen Halswirbel zeigen keine Besonderheiten. Dornfortsätze sind auf dem Bild von vorne nur vom vierten und siebten Halswirbel zu sehen. — Auf dem seitlichen Bilde fehlt der Dornfortsatz des zweiten Halswirbels vollständig. Die Konturen des Körpers des zweiten Halswirbels sind noch zu sehen, während der Körper stark aufgehellt und ohne jede Struktur ist. Am Dornfortsatz des dritten Halswirbels fehlt die hintere Hälfte. Der Dornfortsatz des vierten und siebten Halswirbels ist unverändert, während vom fünften und sechsten Halswirbel lediglich die Bögen erhalten sind, vom Dornfortsatz nichts. Die Körper des zweiten bis siebten Halswirbels zeigen keine Veränderungen.

Röntgendiagnose: Carcinometastasen am Körper des zweiten Halswirbels, ferner an den Bögen und Dornfortsätzen des zweiten, dritten und fünften Halswirbels.

Röntgenkontrolle 15. 10. 1931: Die Aufnahme der Brustwirbelsäule von vorne zeigt, dass wohl der achte wie der zwölfte Brustwirbel zusammengesunken sind. Der achte Brustwirbel ist nur noch 1 cm hoch. Auf dem seitlichen Bild sieht man die starke Kompression des achten Brustwirbels.

Röntgendiagnose: Weitere Carcinommetastasen im achten und zwölften Brustwirbel.

Entlassung.

Wiederaufnahme 26. 1. 1932. Der Zustand der Patientin hat sich verschlechtert, sie kann nicht mehr gehen, hat Schmerzen im Verlauf der ganzen Wirbelsäule und eine beiderseitige periphere Fazialislähmung.

Röntgenaufnahme 27. 1. 1932: Die Aufnahme der Wirbelsäule zeigt hochgradige fleckige Zeichnung der gesamten Wirbel, insbesondere der achte und zwölfte Brustwirbel sind fast vollständig zusammengesunken. Die Durchsetzung des Knochens mit fleckigen Aufhellungen setzt sich auf das Kreuzbein und die Beckenschaufeln fort. — Auf dem seitlichen Bilde sieht man das Zusammensinken der stark kalkverarmten und destruierten Wirbel weitgehend fortgeschritten. — Die Aufnahme des Schädels zeigt eine zehnpfennigstückgrosse Aufhellung im Schädelknochen etwa über dem Jodbein.

Röntgendiagnose: Allgemeine Carcinose der Brust-, Lenden-wirbelsäule und des Beckens. Zirkumskripte Metastasen am Stirnbein.

Röntgenaufnahme 30. 1. 1932: Eine nochmalige seitliche Halswirbelsäulenaufnahme zeigt, dass die ursprünglich starke Verkalkung und Ossifikation im Bereich der oberen Dornfortsätze wieder etwas geringer geworden ist. Der massive Schatten im Bereich der Dornfortsätze des zweiten bis vierten Halswirbels ist in den Konturen noch erhalten, während der Kalk wieder so gut wie vollständig resorbiert ist. Die Körper der Halswirbel zeigen jetzt ebenfalls fleckige Aufhellungen.

Röntgenaufnahme vom 25. 2. 1932: Die Verkalkung der carcinomatösen Halswirbel hat wieder etwas zugenommen. Der Befund an der Brust- und Lendenwirbelsäule ist im wesentlichen unverändert. Man sieht die starke Fleckung der Wirbel und das starke Zusammensinken einzelner Wirbel, insbesondere des achten und zwölften Brustwirbels.

Röntgendiagnose: Carcinommetastase der gesamten Wirbelsäule.

Die weitere Entwicklung muss man abwarten, aber der Schluss ist wohl jetzt schon berechtigt, dass, obwohl die örtliche Rezidive durch Röntgenbestrahlung niedergehalten werden konnte, ja sogar die Wirbel ihre normalen Konturen bis zu einem gewissen Grade wieder bekamen, die Prozesse in den Wirbelkörpern weiter fortschreiten und diese erneuten Rezidive aus

den schon erwähnten Gründen ziemlich strahlenrefraktär sein werden.

Allgemein kann man wohl sagen, dass auch die Strahlenheilung nur eine Annahme ist; genau wie die operativ Geheilten sind die Kranken, die nach fünf Jahren kein Rezidiv aufweisen, zeit ihres Lebens gefährdet, an ihrem Carcinom zu sterben. Denn es sind nach diesem Zeitpunkt totbringende Rückfälle beobachtet worden, nicht nur, örtliche Rezidive, sondern Fernmetastasen. Deshalb handelt es sich leider bei allzu vielen Kranken nicht um eine Rettung, sondern höchstens um ein Hinausschieben des tödlichen Ausgangs. Aber schon dieses Hinausschieben und damit das Erhalten eines wertvollen Lebens ist unbedingt als segensreiche und ungeheure Leistung anzusehen.

Nachwort.

Nach Abschluss der Arbeit wird bekannt, dass Frau V. in ihrem Heimatort inzwischen verstorben ist. Leider konnte eine Obduktion nicht vorgenommen werden, sodass die röntgenologischen Befunde nicht pathologisch-histologisch und morphologisch belegt werden konnten. Auch waren keine Röntgenaufnahmen mehr gemacht worden, sodass sich über den weiteren Verlauf der Knochenprozesse nichts Bestimmtes sagen lässt.

Nimmt man rückschauend noch einmal kritisch zu der Bestrahlung der Carcinom-Knochenmetastasen Stellung, so lässt sich nicht leugnen, dass wir durch die Röntgenbestrahlung einen sehr erheblichen Fortschritt in der Behandlung dieses Leidens zu verzeichnen haben, wenn auch vollbefriedigende Ergebnisse noch nicht gefunden werden konnten. Der Überblick über fast die gesamte Weltliteratur berechtigt uns aber zu der Hoffnung, dass durch den weiteren Ausbau der Methodik und Technik die Erfolge noch weiter gebessert werden können.

Zum Schlusse habe ich das Bedürfnis, Herrn Privatdozent Dr. E. Schneider, Oberarzt der chirurgischen Universitätsklinik Freiburg i. Br. meinen verbindlichsten Dank auszusprechen für die Überlassung des Themas und für die Anregungen, die er mir dazu gegeben hat.

Literaturverzeichnis.

Adair, Die Reaktion verschiedener Typen von Brustkrebs auf Bestrahlung. Radiology Okt. 1929, S. 319.

Albers-Schönberg, Über prophylaktische postoperative Krebsbehandlung. Münchn. med. Wschr. S. 980, 1918.

Alberti und Politzer, Experimentalbiologische Vorstudien zur Krebstherapie. Fortschr. der Röntgenther. Bd. 32, H. 1—2.

Albrecht, Fall von Metastasen eines Rectumcarcinoms. Münchn. med. Wschr. 1907, S. 30.

Anschütz und Hellmann, Über die Erfolge der Nachbestrahlung radikal operierter Mammacarcinome. Münchn. med. Wschr. 1921, S. 1005.

Aschoff, Pathologische Anatomie, Band I. Allgemeiner Teil. S. 781, 1928.

Aschoff, Krönig und Gauss, Zur Frage der Beeinflussung tiefliegender Krebse durch strahlende Energie. Münchn. med. Wschr. 1913, Nr. 7—8.

Assmann, Zum Verständnis der Knochenneubildung bei dem osteoplastischen Carcinom. Virchows Arch., Bd. 188, S. 32, 1907.

Axhausen, Histologische Studien über die Ursachen und den Ablauf des Knochenumbaus im osteoplastischen Carcinom. Virchows Arch. Bd. 195, S. 358, 1909.

Baensch, Grenzen der Röntgentherapie chirurgischer Erkrankungen. Strahlenther. Bd. 18, S. 517, 1924.

Bauer, Die Bedeutung der Vererbungsbiologie für das Geschwulstproblem. Strahlenther. Bd. 42, S. 939, 1931.

Baker, Klinische Daten betreffend die präoperative und die postoperative Bestrahlung des Brustkrebses. Strahlenther. Bd. 42, S. 744, 1931.

Bamberger und Paltauf, Ein Fall von osteoplastischen Prostata-Carcinom. Wien. med. Wschr. 1899, S. 1100.

Barock, Die derzeitige Bestrahlungsmethode maligner Geschwülste vom Standpunkt der zeitlichen Dosenverteilung. Strahlenther. Bd. 21, S. 380, 1926.

Beck, Zur Röntgenbehandlung des Mammacarcinoms. Arch. f. klin. Chir., Bd. 127, S. 194.

ders. Bedeutung und Probleme der Strahlentherapie in der Chirurgie. Strahlenther. Bd. 19, S. 199, 1925.

ders. Zur Strahlenbehandlung von Knochenmetastasen nach Mammacarcinom. Bd. 35, S. 513, 1930.

Béclère, Die postoperative Präventivröntgentherapie des Brustkrebses. Strahlenther. Bd. 19, S. 62, 1925.

Bircher, Spätrezidiv und Spätmetastase eines Mammacarcinoms Zentralbl. f. Chir. 1907, S. 756.

Blumenthal, Über prophylaktische postoperative Krebsbehandlung. Dtsch. med. Wschr. 1920, S. 505.

Bonome, Zur Histiogenese der Knochenregeneration. Virchows. Arch. Bd. 100, S. 293, 1885.

Borak, Die Röntgenbehandlung metastatischer Knochengeschwülste. 17. Tag der dtsch. Röntgenges. Berlin. Sitzg. vom 11.—13. IV. 1926.

ders., Die Röntgenbehandlung metastatischer Knochengeschwülste. Arch f. klin. Chir. Bd. 143, S. 185, 1926.

ders., Die Röntgentherapie bei Knochengeschwülsten. Strahlenther. Bd. 33, S. 435, 1929.

ders., Die Röntgenbehandlung von Knochencarcinommetastasen. Wien. klin. Wschr., Jg. 39, Nr. 21, S. 610, 1926.

Boss, Der Wert der pathologisch-anatomischen Untersuchung für die Prognose des Brustkrebses. Bruns Beitr. Bd. 121, S. 622.

Braun, Über das osteoplastische Carcinom d. Prostata. Wien. med. Wschr. 1896, H. 12.

ders., Über das osteoplastische Carcinom der Prostata. Virchows Arch. Bd. 163, S. 20, 1901.

Von Bruns, Krebsbehandlung mit Röntgenstrahlen. Ther. der Gegenwart 1904, Nr. 1.

Campell, Eine osteoplastische Krebsmetastase ungewöhnlicher Art im Femur. Röntgenpraxis H. 1, S. 553, 1929.

Caspari, Zum biologischen Wirkungsmechanismus der Röntgenstrahlen. Strahlenther. Bd. 20, S. 197, 1925.

ders., Tumor und Immunität. Strahlenther. Bd. 15, S. 6.

Chaoul, Die Röntgenbestrahlung beim Rectumcarcinom. Münchn. med. Wschr. S. 179, 1920.

Cohn, Zur Behandlung maligner Tumoren mit Röntgenstrahlen. Zentrbl. f. Chir. Nr. 32, S. 875, 1906.

Czepa, Das Problem der wachstumsfördernden, funktionssteigernden Röntgen-Radiumwirkung. Strahlenther. Bd. 16, S. 913, 1924.

v. Czerny, Über die Behandlung inoperabler Krebse. Zentrbl. f. Chir. 1900, S. 24.

ders., Direkte Röntgenbestrahlung maligner Tumoren. Münchn. med. Wschr. 1911, S. 543.

ders., Über die nicht operative Behandlung der Geschwülste. Münchn. med. Wschr. 1912, S. 2209.

ders., Über die Behandlung inoperabler Krebse. Langenbecks Arch. Bd. 61, S. 287, 1900.

v. Czirer, Über die örtlichen Rezidive nach Brustoperationen. Zentrbl. f. Chir. 1923, S. 7.

Dietrich, Beitrag zur Statistik des Mammacarcinoms. Dtsch Ztschr. f. Chir. Bd. 33, S. 471.

Eggert, Über Spätrezidive bei Mammacarcinom. Inaug.-Diss. Kiel 1921.

Erbslöh, Fünf Fälle von osteoplastischem Carcinom. Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. 3, 1905.

Ernst, Verschiedene Arten der Knochenresorption durch Metastasen maligner Geschwülste. Verh. d. dtsch. pathol. Ges. 1901, S. 241.

Exner, Zur Röntgenbehandlung der Tumore. Wien. klin. Wschr. Nr. 25, S. 730, 1903.

Fischer-Defoy, Vier Fälle von osteoplastischem Prostatacarcinom. Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. III, S. 195.

Fittig, Über die Behandlung der Carcinome mit Röntgenstrahlen. Bruns Beitr., Bd. 42, S. 505.

Fraenkel, Die Beeinflussung des Carcinoms durch Röntgenstrahlen. Zeitschr. f. Röntgenkunde. Bd. 33.

Frank, Beobachtungen beim Krebs, mit Bericht über 2 Fälle von Knochenmetastasen. Internat. journ. of. med. a. surg. Bd. 39, Nr. 3, S. 102, 1926.

Garnier, Sekundär, generalisiertes Carcinom des Skeletts bei Brustkrebs. Bull. de l'assoc, franç. pour l'étude du cancer. Bd. 15, Nr. 4, S. 157, 1926.

Ginsburg, Schmerzen bei Brustkrebs und derer klinische Bedeutung mit besonderer Berücksichtigung von Knochenmetastasen. Amer. journ. of med. science. 1926, S, 520.

ders., Knochenmetastasen bei Schilddrüsentumoren; Frühdiagnose und Radiumtherapie. Americ. journ. of Röntgenol. a. radium ther. 1927, S. 203.

Giles, Americ. journ. of roentgenol. XIV, S. 442.

Gold, Knochencarcinose als Systemerkrankung. Wien. med. Wschr. Jg. 76, Nr. 11, S. 353, 1926.

Goldstein, Röntgenbehandlung der malignen Tumore. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 11, 1909.

Götsch, Über den Einfluss von Carcinommetastasen auf das Knochengewebe. Ziegl. Beitr., Bd. 39, S. 218.

Gotthard, Carcinommetastasen in der Wirbelsäule. Fortschr. auf d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Bd. 35, H. 1, S. 106, 1926.

Haendly, Pathologisch-anatomische Ergebnisse der Strahlenbehandlung. Strahlenther., Bd. 12, S. 8.

Halberstätter, Zur Frage der postoperativen Röntgenbehandlung des Mammacarcinoms. Berl. klin. Wschr., Jg. 58, S. 257.

Handley, Die Entstehung von Knochenmetastasen beim Brustkrebs. Surg. clin. of North-America, Bd. 7, Nr. 1, 1927.

Hammer, Ein Fall von Krebsmetastase im Knochen mit Spontanheilung. Fortschr. Röntgenstr., Bd. 38, H. 4, S. 684, 1928.

Harttung, Beitrag zur Behandlung inoperabler Geschwülste. Bruns Beitr. Bd. 131, S. 129.

Heidenhain, Über die Ursachen lokaler Krebsrezidive nach Amputatio mammae. Zentrbl. f. Chir. 1889, S. 53.

Heimann, Strahlenbehandlung gut- und bösartiger Geschwülste. Berlin 1928 (Borak, Bestrahlungstechnik).

Helly, Leukämien, in: Handb. d. spez. pathol. Anatomie und Histologie von Henke-Lubarsch 1927, Bd. 1, Teil 2, S. 1072.

Hirsch, Hilfsmethoden bei der Strahlenbehandlung des Krebsleidens. Strahlenther. B. 37, S. 767, 1930.

Holfelder, Die Röntgentiefentherapie der malignen Tumoren. Strahlenther. Bd. 13, S. 449, 1922.

ders., Biologische Wirkungen der Röntgenstrahlen und ihr Einfluss auf die innere Sekretion. Med. Klin., H. 6.

ders., Die Erfahrung mit der Röntgentherapie der malignen Tumore an der Schmiedenschen Klinik. Strahlenther., Bd. 15, S. 715, 1923.

Holthusen, Biologische Wirkungen der Röntgenstrahlen mit Berücksichtigung der therapeutischen Fragestellung. Klin. Wschr. Nr. 16, S. 1116.

Holzweissig, Die Röntgentherapie des inoperablen Carcinoms am Stadtkrankenhaus Chemnitz. Arch. f. klin. Chir., Bd. 153, S. 764.

Jacobs, Röntgenbehandlung eines Falles von Knochen- und Lungenmetastasen nach primärem Mammacarcinom. Med. journ. a. record. Bd. 125, Nr. 4, S. 237, 1927.

Joly, Heilung eines Falles von Wirbelsäulenmetastasen nach Mammacarcinom. Presse méd. 1927, Nr. 4, S. 55.

ders., Radiodiagnostik und Therapie bei einer Krebsmetastase der Brustwirbelsäule. Bull. et mém. de la soc. de radiol. méd. de France. Jg. 14, Nr. 134, S. 198, 1926.

ders., Röntgenbilder eines Falles mit metastatischem Carcinom der Halswirbelsäule. Bull. et mém. de la soc. de radiol. méd. de France. Jg. 15, Nr. 138, S. 143, 1927.

Jentzner, Kombinierte chirurgische und strahlentherapeutische Behandlung bei Carcinom der Wirbelsäule. Schweiz. med. Wschr. Jg. 58, Nr. 26, S. 659, 1928.

Jüngling, Röntgenbehandlung in der Chirurgie. Strahlenther. Bd. 14, S. 761, 1923.

Kaufmann, Die nicht operative Behandlung des Krebses nach den Grundsätzen des Heidelberger Samariterhauses. Med. Klin. Bd. 9, S. 161.

Einar Key, Über Operationen wegen primärer Wirbelsäulengeschwülsten. Ref. Zentrbl. f. Chir. 1915, S. 638.

Kienböck, Zur Differentialdiagnose von bösartigem Knochensarkom und Carcinommetastase. Fortschr. a. d. Gebiet der Röntgenstr. Bd. 37, H. 3, S. 414, 1928.

ders., Über die Frühdiagnose der Krebsmetastasen im Skelett, Wien. med. Wschr. 1928, II. Teil, 3, 1883.

Kingreen, Zur Röntgenbehandlung der Wirbelsäulentumoren, insbesondere der Sarkome. Arch f. klin. Chir. Bd. 155. S. 283, 1929.

Kitain, Zur Kenntnis der Häufigkeit und der Lokalisation von Krebsmetastasen mit besonderer Berücksichtigung ihres histologischen Baues. Virchows Arch., Bd. 238. 1922.

Koch - Middelburg, Vorderseitenstrangdurchtrennung des Rückenmarks wegen Schmerzen durch Wirbelmetastasen (Wirbelcarcinom). Verhandlungen 1930. Arch. f. klin. Chir. Bd. 162, S. 91.

Kotzenberg, Die Röntgentherapie der malignen Geschwülste. Bruns Beitr., Bd. 92, S. 784.

ders., Neue Gesichtspunkte zur Carcinomtherapie. Verh. d. dtsch. Ges. f. Chir. 1922, I. Teil, S. 97.

Kurtzahn, Die Strahlenbehandlung maligner Neubildungen in der Chirurgie. Dtsch. med. Wschr. 1924, S. 344.

Kümmel, Tumore der Wirbelsäule. Dtsch. med. Wschr. 1902, Nr. 17.

Lehmann, Betrachtungen über die Carcinomdosis mit besonderer Berücksichtigung des Mammacarcinoms. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1920, S. 290.

Leddy, Röntgenbestrahlung von Carcinommetastasen der Wirbelsäule und des Beckens bei primärem Brustcarcinom. Americ. journ. of roentgenol. Bd. 24, S. 657, 1930.

Lemâitre, Günstige Spätresultat einer Röntgentiefenbehandlung bei einer Wirbelsäulenmetastase nach Operation eines Mammacarcinoms. Presse méd. 1926, Nr. 3, S. 41.

Lenz, Metastasen im Skelett, Gehirn und Rückenmark von Carcinomen der Brust und die Wirkung der Strahlentherapie. Americ. Surg., Bd. 93, S. 278, 1931.

Lenzinger, Die Knochenmetastasen bei Krebs. Diss. Zürich, 1886.

Lexer, Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie. II. Band, 1929.

Lubarsch, Über die Genese des Carcinoms. Dtsch. pathol. Ges. 1908.

Luscinian, Metastatisches Knochencarcinom. Americ. journ. of roentgenol. and radium therapie. Bd. 15, Nr. 6, S. 530, 1926.

Marcus, Die Mastdarmcarcinommetastasen. Diss. Freiburg.

Motsuoka, Über die Knochenresorption durch maligne Geschwülste. Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 73, 1904, S. 204.

Mayer, Die postoperative Röntgentherapie der Carcinome. Strahlenther. Bd. 13, S. 651, 1921.

Mouod, Knochen- und Eingeweidemetastasen bei einem nicht bestrahlten Uteruscarcinom. Gynécologie, Jg. 25, Nr. 7, S. 421, 1927.

Mühlmann, Über Röntgenerfolg bei einem Wirbeltumor. Strahlenther., Bd. 31, S. 97, 1928.

Von Muralt, Über verschiedene Formen der Knochenresorption durch Metastasen maligner Tumoren. Diss. Zürich 1901.

Neher, Erfolge der Brustkrebsbehandlung vor und nach der Einführung der prophylaktischen Röntgenbestrahlung der operierten Fälle. Bruns Beitr., Bd. 119, S. 127.

Oberndorfer, Osteoplastische Carcinose des Skelettes bei Prostatacarcinom. Münchn. med. Wschr. 1910.

Opitz, Über die Biologie der Strahlenbehandlung. Strahlenther. Bd. 15, S. 750, 1923.

Palumbo, Knochenmetastasen im Becken nach operiertem Mammacarcinom. Riv. med., Jg. 42, Nr. 22, S. 515, 1926.

Perthes, Biologie und Klinik der Röntgentherapie der chirurgischen Carcinome. Strahlenther., Bd. 15, S. 695, 1923.

ders., Über die Strahlenbehandlung bösartiger Geschwülste. Arch. f. klin. Chir., Bd. 1116, 353.

ders., Über den Einfluss der Röntgenstrahlen auf epitheliales Gewebe, insbesondere auf das Carcinom. Langenbecks Arch. Bd. 71, H. 4, S. 955.

ders., Zur Frage der Röntgentherapie der Carcinome. Langenbecks Arch., Bd. 74, S. 400.

ders., Erfolge der Brustkrebsbehandlung vor und nach Einführung der prophylaktischen Röntgenbestrahlung der operierten Fälle. Zentr. f. Chir., S. 25, 1920.

Pfahler, Die Röntgenbehandlung der metastatischen Knochencarcinome. Acta radiol., Bd. 7, H. 1—6, S. 280, 1926.

Proust, Röntgenbehandlung von Knochenmetastasen nach Mammacarcinom. Journ. de radiol., Bd. 13, S. 293, 1929.

Von Recklinghausen, Die fibröse oder deformierende Ostitis, die osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihrer gegenseitigen Beziehung. Festschrift der Assistenten f. R. Virchow. 1891.

Ratti, Röntgentherapie bei carcinomatösen Knochenmetastasen. Riv. Radiol e fisica med., Bd. 2, S. 389, 1930.

Santoro, Über einen erfolgreich mit Radium behandelten Fall von Knochenmetastasen nach Mammacarcinom. Policlinico Sez. prat. 1931, I. S. 507.

Sasse, Primäres Prostatcarcinom mit Osteoplastik. Arch. f. klin. Chir., Bd. 48, S. 593.

Schinz, Gegenwärtige Methoden der Krebsbestrahlung und ihre Erfolge. Strahlenther., Bd. 37, S. 31, 1930.

Schlesinger, Beiträge der Rückenmarks- und Wirbeltumoren. Jena, Fischer 1898.

ders., Zur Klinik und Therapie der Wirbeltumoren und anderer extramedullärer Geschwülste. Wien. med. Wschr. Nr. 46, 1917.

ders., Die Diagnose und Therapie der carcinomatösen Wirbelmetastasen. Wien. klin. Wschr., Jg. 41, Nr. 6, S. 205, 1928.

Schmieden, Die allgemeine Indikationsstellung zur Röntgenbehandlung maligner Geschwülste. Strahlenther., Bd. 13 S. 431, 1922.

Schmorl, Über die Krebsmetastasen im Knochensystem. Verh. d. dtsch. pathol. Ges. 1908, Bd. XII, S. 89.

ders., Die gesunde und kranke Wirbelsäule im Röntgenbild. 1932, Verlag Thieme.

Schwartz und Nadaud, Generalisierte Knochencarcinose. Journ. de Radiol., Bd. 15, S. 247, 1931.

Selka, Über Knochenmetastasen bei Bronchuscarcinom. Fortschritte auf d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 37, H. 4, S. 483, 1928.

Siebert, Einige Beobachtungen über Metastasen bei Mammacarcinom. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde. Bd. 81, S 87.

Simon, Behandlung inoperabler Geschwülste. Erg. d. Chir. und Orthopädie. Bd. 7, S. 263.

Simpson, Diffuse Wirbelsäulenmetastasen bei einem Prostatacarcinom ohne Knochenveränderung. Americ. journ. of roentgenol a. radium therapie. Bd. 15, Nr. 6, S. 543, 1926.

Sluys, Ein Fall von Knochenmetastasen bei Mammacarcinom. Bruxelles méd., Nr. 36, S. 1204, 1928.

Steinthal, Die Röntgenbestrahlungen der bösartigen Neubildungen, insbesondere der Carcinome. Münchn. med. Wschr. 1922, S. 1105.

Strauss, Strahlenbehandlung der Carcinome. Dtsch. med. Wschr. 1922, Nr. 12, S. 385.

Sutherland, Differentialdiagnose zwischen Ostitis deformans und osteoplastischer Carcinommetastase. Radiology Bd. 10, Nr. 2, S. 150, 1928.

Sydney, Osteoplastische Knochenmetastasen bei Prostatacarcinom. The John Hopkins Hospital Bulletin. May 1928.

Tichi, Der Einfluss der Röntgenbestrahlung auf die Heilerfolge der Operation des Brustkrebses. Zbl. f. Chir. 1920, S. 470.

Uchermann, Carcinommetastasen und Röntgenstrahlenbehandlung. Acta ophth., Bd. 6, H. 2, S. 170, 1928.

Vogelius, Ein Fall von Krebsmetastase in Knochen unter dem Röntgenbild der Ostitis fibrosa. Verh. der dänischen radiolog. Ges. 1925, S. 32. Hospitalstidende Jg. 69, Nr. 11 b. 12, 1926.

Walker, Ein Fall von allgemeiner Krebsmetastasenbildung in den Knochen. Americ. journ. of roentgenology a. rad. ther., Bd. 17, Nr. 2, S. 219, 1927.

Wassink, Die postoperative Röntgenbestrahlung des Brustkrebses in der Klinik des niederländischen Krebsforschungsinstitutes. Strahlenther., Bd. 42, S. 753, 1931.

Werner, Zur Strahlenbehandlung der bösartigen Neubildungen Verh. d. dtsch. Röntgenges. 12. Kongress 1921, S. 39.

Wiesinger, Zur Behandlung der bösartigen Neubildungen an den langen Röhrenknochen. Dtsch. med. Wschr. 1898, Nr. 42.

Wims, Operation oder Strahlenbehandlung der Carcinome. Dtsch. med. Wschr. 1917, S. 193.

Wintz, Erfahrungen mit der Röntgenbehandlung des Carcinoms. Strahlenther., Bd. 21, S. 368.

ders., Gründe für Misserfolge in der Strahlentherapie. Das Carcinom. Strahlenther., Bd. 25, S. 1, 1924.

Wolff, Zur Kenntnis der metastatischen Erscheinungen des Prostatacarcinoms. Dtsch. Ztschr. f. Chir., Bd. 52, S. 397.

Zemgulys, Krebsmetastasen im Knochensystem mit besonderer Berücksichtigung der Wirbelsäule und der Osteophytosis carcinomatosa. Z. Krebsforschg., Bd. 34, S. 266, 1931.

Zweifel, Zur Frage der Carcinombestrahlung. Strahlenther. Bd. 15, S. 243, 1923.

Zweifel und Payr, Klinik der bösartigen Geschwülste. (Gulecke, Die bösartigen Geschwülste der Wirbel).

Lebenslauf.

Als Sohn des Amtmannes (nunmehrigen Landrats) Franz Joseph Roth und seiner Ehefrau Berta geborenen Hartmann am 17. Januar 1908 zu Pforzheim geboren, studierte ich nach Ablegung der Reifeprüfung an der Rotteck-Oberrealschule zu Freiburg i. Br. im Jahre 1927 Medizin an der Universität Freiburg i. Br. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung besuchte ich die Universitäten Freiburg i. Br. und Giessen (Hessen) und legte im Juni 1933 mein Staatsexamen in Freiburg i. Br. ab.